

## Inhoud en vorm

Citation for published version (APA):

Arends, J. W. (2001). *Inhoud en vorm*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20010405ja>

**Document status and date:**

Published: 05/04/2001

**DOI:**

[10.26481/spe.20010405ja](https://doi.org/10.26481/spe.20010405ja)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Inhoud en Vorm

### College

in verkorte vorm gehouden door prof.dr.J.W.Arends, hoogleraar Pathologie, in verband met  
zijn afscheid van de Faculteit der Geneeskunde aan de Universiteit Maastricht,

op donderdag 5 april 2001



Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,

De Griekse wijsgeer Aristoteles heeft het denken van de mensheid gedurende ruim anderhalf millennium gedomineerd. Hoewel zijn denkbeelden sinds de nieuwe tijd steeds meer aan kritiek onderhevig werden, staan enkele daarvan nog steeds overeind. Één daarvan is, dat Aristoteles onderscheid maakte tussen twee dimensies aan materie: inhoud en vorm. Deze twee begrippen wil ik vanmiddag zo veel mogelijk in het centrum stellen van mijn beschouwingen naar aanleiding van mijn vertrek als hoogleraar Pathologie in Maastricht. Ik gebruik dit college als evaluatie van mijn 23 jarig verblijf alhier. Een tussentijdse evaluatie voor mijzelf, want mijn carrière is nog niet afgelopen.

Mijn carrière tot dusver is bepaald door het adagium: "vorm is een afgeleide van de inhoud" of te wel "als de inhoud maar goed is, komt de rest vanzelf". Deze zienswijze leidt tot een concentratie op inhoud en een achterstellen van vormaspecten, zoals u duidelijk zal zijn. Het verloop van mijn carrière totnogtoe zal dit op verschillende punten illustreren.

Evalueren is pas mogelijk wanneer er vooraf doelen zijn gesteld.

In mijn oratie "Groeï en Differentiatie in Pathologie", nu bijna 13 jaar geleden <sup>(1)</sup>, schetste ik mijn visie, verwachtingen en plannen ten aanzien van het onderzoek en het onderwijs in de pathologie. Hoe zijn de ontwikkelingen in feite verder gegaan en wat is er van mijn plannen terechtgekomen?

In mijn oratie greep ik terug op die van mijn vader getiteld: "Pathologie en Gespecialiseerde Kennis", thans 44 jaar geleden te Groningen uitgesproken <sup>(2)</sup>.

Mijn vader gebruikte in zijn oratie het beeld van de pathologie als een bouwwerk. Ik citeer: "Het zal u niet verwonderen, dat juist in deze tijd met zijn revolutionaire wetenschappelijke vooruitgang het bouwwerk van de pathologie voortdurend aan verandering onderhevig zal zijn. Het spreekt haast vanzelf, dat er incongruente delen zullen ontstaan, die op een gegeven

moment revisie of misschien zelfs afbraak moeten ondergaan, doch het algehele bouwplan met zijn zuilen van gespecialiseerde kennis en daarboven de groei van een horizontaal plafond is gezond". Einde citaat.

Ik sprak in mijn oratie uit dat mijn vaders optimisme omtrent de soliditeit van het algemene bouwplan gerechtvaardigd was gebleken, omdat, bijvoorbeeld, inmiddels celbiologie en moleculaire biologie een vaste plaats in dit bouwplan hadden verkregen.

Terugblikkend op de rondgang door het onderzoek op de afdeling, dat ik in mijn oratie beschreef, valt me thans op dat mijn visie destijds op het cellulaire niveau bleef hangen in weerwil van mijn vaststelling, dat moleculaire biologie in het bouwwerk van de pathologie was geïnstalleerd. Ik heb het tempo, de omvang en vooral de invloed, die deze discipline op het denken en het onderzoek in de pathologie - ook op onze afdeling - zou krijgen, kennelijk onderschat. Maar de terugblik heeft mij tevens geleerd, dat we ons goed hebben aangepast bij de door mij onderschatte ontwikkelingen en dat we daarin zeker ons steentje hebben kunnen bijdragen. Vooral ben ik er trots op, één van de initiatoren te zijn geweest bij het creëren van twee nieuwe horizontale plafonds die het bouwwerk van de pathologie, zoals door mijn vader geschetst, hebben verstevigd. Om u dit te kunnen verduidelijken zal ik iets meer in detail moeten treden over de ontwikkelingen van het geneeskundig onderzoek in het algemeen en die van de pathologie in het bijzonder. Laat ik met dit laatste beginnen.

Het getuigde van een vooruitziende blik dat wij reeds vroeg in de tachtiger jaren begonnen met onderzoek aan dikke darmkanker. Vooral in de laatste 15 jaar hebben zich veel onderzoekers op dit terrein gestort en thans staan de zaken zo, dat er over het ontstaan van deze tumorsoort meer bekend is dan van enig ander solide tumor type.

De publicatie van Fearon en Vogelstein in 1990 heeft een zeer belangrijke invloed op het onderzoek van dikke darmkanker gehad <sup>(3)</sup>. In deze publicatie lanceerden zij een model, het

later geheten Vogelstein model, waarin ze de opeenvolgende stappen van verandering in de erfelijke code, het DNA, beschreven, welke plaatsvinden tijdens de geleidelijke verwording van een normale dikke darmepitheelcel tot een kankercel. Moleculair biologisch en genetisch onderzoek van dikke darmkanker kwamen in het centrum van de belangstelling. Er is veel onderzoek gedaan naar de functie en de uitwerking van de in het Vogelstein model geplaatste genen. Wij onderzochten op onze afdeling het type van verandering in één van die genen - het zogenaamde k-Ras gen- en ontdekten hierbij als eersten <sup>(4)</sup>, dat het type verandering in dit gen sterk samenhangt met het bij de patiënt te verwachten klinisch beloop en de levensduur. Een internationaal consortium onderzoekt momenteel alle op dit terrein beschikbare gegevens om te bezien of het verrichten van typering van k-Ras bij patiënten met dikke darmkanker belangrijk is om de prognose te bepalen en de behandeling op af te stemmen.

Halverwege de negentiger jaren kwam wederom Vogelstein - dit keer samen met Kinzler - met uitgebreid onderzoek naar de betekenis van het zogenaamd APC gen <sup>(5)</sup>. APC staat voor Adenomatieuze Polyposis Coli, de aandoening waarmee dit gen voor het eerst in verband is gebracht. Kinzler en Vogelstein stelden dat verandering in dit gen de poort open zette voor een cel om zich verder richting kanker te ontwikkelen. De aanwezigheid van een normaal functionerend APC gen is dus kennelijk zeer essentieel voor de huishouding van een dikke darmepitheelcel. Wat is er bekend over het functioneren van het APC eiwit? Uit onderzoek komt steeds sterker naar voren, dat het eiwit actief is als een soort aanlegsteiger waaraan andere moleculen koppelen om in wisselende combinaties verschillende celfuncties te onderhouden. Eerst werd bekend dat een molecuul betrokken bij celadhesie - het  $\beta$ -catenine - een partner van het APC eiwit was. Later bleek het  $\beta$ -catenine ook een belangrijke rol te spelen bij de overdracht van groeisignalen van buitenaf via het cellichaam naar de kern van een dikke darmepitheelcel <sup>(6)</sup>. Onderzoek in het afgelopen jaar heeft duidelijk gemaakt dat het APC molecuul zelf ook heen en weer shuttelt van cellichaam naar kern om de werking van  $\beta$ -

catenine stringent te controleren <sup>(7)</sup>. Het APC eiwit heeft dus met vele celbiologische fenomenen te maken, maar het plaatje is nog niet compleet. Het APC molecuul is een steiger voor meer moleculen, waarvan de functie geheel of nog niet geheel is opgehelderd. Zo heeft een Duitse onderzoeksgroep, met een bijdrage vanuit onze groep van collega Hoogenboom, ontdekt dat het APC eiwit niet alleen interacteert met actine, het celskelet, (dat was al bekend), maar ook met tubuline, het buizenpostsysteem van de cel <sup>(8)</sup>.

U ziet, het plaatje is complex, maar duidelijk wordt steeds meer dat het APC molecuul cruciaal is voor de cellulaire huishouding. Waarom dit vooral een rol speelt bij dikke darmepitheelcellen en minder geldt voor andere celtypen, is niet duidelijk <sup>(9)</sup>.

Naast onderzoek naar de functie van het APC molecuul kunnen er ten aanzien van dit molecuul ook andere zaken worden bekeken en daar hebben wij ons met de groep rond collega de Goeij vooral op geworpen. Meer nog dan bij het k-Ras gen, ligt het voor de hand te veronderstellen dat aard en type van de DNA veranderingen in het APC gen de multigefasceteerde functie van het molecuul en daarmee het gedrag van de cel en de tumor als geheel beïnvloeden. Door de vele reeds beschreven veranderingen in het APC gen kan het aanlegsteigermolecuul immers op één of meerdere of verschillende aanlegplaatsen beschadigd of afwezig zijn.

Op het moment onderzoeken wij in een grote serie dikke darmkankers met de volledige gegevens omtrent uitbreiding van de ziekte, ziektebeloop en overleving van de patiënten, of deze hypothese juist is.

Een andere vraag die gesteld kan worden is: welke inwendige of uitwendige factoren leiden tot schade aan het DNA van het APC gen. Inzicht hierin - en met name de uitwendige factoren vanuit het dieet - zou uiteindelijk tot preventieve maatregelen tegen ontwikkeling van dikke darmkanker kunnen leiden.

Dankzij het initiatief en de visie van de epidemioloog collega van den Brandt kan aandacht aan deze vraag worden besteed. Met behulp van materiaal uit een populatie van meer dan 120.000 mensen, die 15 jaar geleden uitgebreid over hun dieetgewoonten zijn geënuquêteerd<sup>(10)</sup>, kunnen we met de door ons ontwikkelde technieken, het k-Ras gen en het APC gen analyseren<sup>(11)</sup> en de veranderingen hierin aan voedingsgewoontes relateren. Het initiatief van collega van den Brandt opende voor Maastricht een nieuw terrein: dat van de moleculaire epidemiologie, de verbinding van het hele grote met het hele kleine. De afstand tussen de parameters aan de grote kant en die aan de kleine kant is zo groot, dat het nauwelijks te verwachten is, dat uit dit onderzoek klip en klare resultaten naar voren zullen komen, maar dat het hypothese generende data voortbrengt, die verder in diermodellen kunnen worden onderzocht, kan bijna niet missen. Dat er een grote toekomst voor de moleculaire epidemiologie in het verschiet ligt, blijkt ook uit de ruime hoeveelheid tweede en derde geldstroommiddelen, die we voor dit onderzoek hebben kunnen werven.

Er is dus een horizontaal plafond ontstaan tussen epidemiologie en pathologie.

Voor het bespreken van het tweede horizontaal plafond, dat zich heeft ontwikkeld, moet ik enige gedachten aan het geneeskundig onderzoek in ruimere zin wijden.

Men verwacht - terecht - dat de een en twintigste eeuw, de eeuw van de "Life Sciences" gaat worden. In de geneeskunde zullen we revolutionaire veranderingen tegemoet kunnen zien, die leiden tot de zogenaamde moleculaire geneeskunde. Ik zeg wel eens tegen de studenten: "er gloort van alles aan de horizon. Ik zal het in mijn carrière niet meer mee maken, maar als jullie aan het eind van je carrière staan, zal je meewarig terugkijken op de geneeskunde, waarmee je in je studententijd geconfronteerd werd". U ziet, overdrijving heb ik altijd een belangrijk wapen in het arsenaal van de docent gevonden. Maar even goed, er staat ons heel



wat te wachten. Laat ik proberen U in kort bestek enige domeinen in de moleculaire geneeskunde te schetsen, zonder de pretentie te hebben daarbij compleet te zijn.

Het is nu zo ver, dat de erfelijke code van de mens is gekraakt. In het vakjargon: de volgorde van de drie miljard bases in het DNA is ruw in kaart gebracht. Dat er desondanks nog een heel lange weg te gaan is in het onderzoek, blijkt om te beginnen al uit het volgende. U hebt onlangs in de pers kunnen lezen, dat in het DNA van de mens naar schatting 30.000 tot hooguit 40.000 genen verborgen liggen. Door al het geneeskundig onderzoek uit het verleden is de functie - d.w.z. de functie van het eiwit, waarvoor het gen codeert - van ongeveer 4000 tot 5000 genen bekend. We zijn dus bij wijze van spreken pas ruim 10 km. op weg tijdens onze wandeltocht van 80 km. in de Nacht van Gulpen, maar geholpen door licht, beter schoeisel en gedetailleerde kaarten zullen de resterende 70 km. in een razend tempo worden afgelegd. Echter, er is nog veel meer werk aan de winkel. Er zijn in het kader van ziekteprocessen talloze kleine en grote veranderingen in het DNA beschreven, die door inwendige en/of uitwendige factoren te weeg kunnen worden gebracht. In het eerder besproken APC gen, bijvoorbeeld, zijn al bijna duizend verschillende veranderingen beschreven. Het in kaart brengen en bepalen van de invloed van deze veranderingen op de functie van cel of organisme en het ziekteproces is een heel karwei, zoals u zich kunt voorstellen. Om het geheel nog ingewikkelder te maken: er is een mer à boire aan individuele variaties in het DNA; ieder individu heeft zijn eigen unieke DNA. Er zijn verschillende soorten van deze individuele variaties of polymorfismen in het DNA, waarmee ik u thans niet wil vermoeien. De kleinste variant, waarbij slechts één base verschilt en daarom single nucleotide polymorphism (SNP) of snip genoemd, wil ik echter even aanroeren <sup>(12)</sup>. Naar schatting een miljoen of meer van deze snips liggen verspreid over het DNA, ook in coderende genen. In zulke genen kan een verandering in één base betekenen, dat er een andere bouwsteen dan gewoonlijk in het eiwit wordt ingebouwd. Meestal maakt dit voor de functie

van het eiwit weinig of niets uit, maar soms kan de functie van zo'n eiwit hierdoor sterk in positieve of negatieve zin beïnvloed worden. U kunt zich voorstellen - en dat is ook al voor een aantal nu bekende snips bewezen - dat de nuancering in de functie van eiwitten door snips de individuele gevoeligheid voor ziekte en de reactie op behandeling beïnvloeden en dat daarom het in kaart brengen van snips in relatie tot deze fenomenen, tenslotte kan leiden tot een op het individu toegesneden vorm van therapie. Essentiële voorwaarde voor deze ontwikkelingen - en van onmiddellijk belang voor de Pathologie in engere zin - is het creëren van goed gedocumenteerde weefselbanken, waarin alle belangrijke klinische gegevens van de personen van wie het weefsel afkomstig is, zijn opgeslagen.

Bij deze uitvoerige analyse van het DNA - nu in een stroomversnelling gekomen, onder andere door de ontwikkeling van micro array technologie - gaat het uiteindelijk om de functie van het product: het eiwit. Uit de DNA code kan reeds veel worden afgeleid ten aanzien van de volgorde van de bouwstenen, de structuur en de functie van het eiwit, waarvoor het DNA codeert. De structuur (vorm) van een eiwit zegt veel over de functie (inhoud). Op het terrein van de structurele eiwitchemie heerst daarom momenteel veel drukte. Minstens zo belangrijk voor het begrijpen van de functie van cellen en het organisme als totaal is echter inzicht in de patronen, waarop eiwitten onderling interacties met elkaar aangaan, de zgn. eiwit-eiwit interacties.

Een nog relatief onontgonnen terrein daarenboven, waar vele onderzoeksvelden elkaar raken, is dat van de regulatie van DNA; hoe komt het, dat genen op het juiste moment in de geëigende dosis en de gewenste combinaties met andere genen worden geactiveerd? Naast eiwitten die kunnen binden aan bepaalde stukken DNA, is hier ook de chemische status van het DNA zelf en van het eiwit waarin het DNA stevig wordt opgerold van belang.

Methylering van DNA en acetylering van histoneiwitten blijken steeds meer van invloed op de expressie van het DNA en intrinsiek gekoppeld te zijn aan andere celbiologische

fenomenen, zoals de celcyclus. Op dit terrein, de epigenetica, hebben we met collegae de Goeij en van den Brandt door middel van onderzoek naar de invloed van dieetfactoren op de methyleringsstatus van het APC gen een eerste stap gezet.

Welk een complex geheel doemt hier voor ons op: ca. 25.000 - 30.000 genen, waarvan de functie bepaald moet worden; analyse van de overloze hoeveelheid veranderingen, die in deze genen in het kader van ziekte kunnen optreden; bepaling van de immense individuele variaties in het DNA met hun invloed op ziekte en gezondheid en de uitwerking van dit alles op de structuur, de functie en de ingewikkelde interactie van de eiwitten met de regulatie daarvan.

In het voorgaande heb ik u, in het kader van de life sciences, met reuze getallen: miljarden, miljoenen, duizenden etc. geconfronteerd. Het spreekt vanzelf dat het verzamelen, bewerken en hanteren hiervan zonder nieuwe technologie onbegonnen werk is. Twee overkoepelende velden van wetenschap hebben zich de laatste jaren dan ook aangediend: de biotechnologie en de bioinformatica. De bioinformatica laat ik verder buiten beschouwing. Zonder inbreng van de biotechnologie was het huidige peil van kennis lang niet bereikt. Het is moeilijk een definitie of beschrijving van dit terrein te geven, maar een verbindend kenmerk van de biotechnologie lijkt mij het ontwikkelen en toepassen van zgn. high- throughput technieken, technieken waarmee men in korte tijd, grote hoeveelheden data kan genereren en screenen en soms in één oogopslag een in- en overzicht verwerft in die mega hoeveelheid gegevens. Deze betrekkelijk lange uitweiding was nodig om u te laten begrijpen, waar ik de plaats en de rol voor de pathologie zie in deze ontwikkelingen naar moleculaire geneeskunde. Het leek me noodzakelijk dat er een nieuw horizontaal plafond werd gecreëerd tussen pathologie en biotechnologie. De vraag, die mij hierbij nogal eens is gesteld, is: waarom een verbinding tussen - of een combinatie van pathologie en biotechnologie - met andere medische disciplines zou dat toch ook moeten kunnen? Natuurlijk wil ik dat laatste niet ontkennen; ook

andere disciplines in de geneeskunde maken gebruik van biotechnologische expertise, maar de combinatie pathologie en biotechnologie biedt een aantal voordelen, die met de positie van de pathologie temidden van de andere medische disciplines samenhangt.

Ten eerste - in het allereerste structuurrapport pathologie hier in Maastricht - werd de pathologie al neergezet als een brugdiscipline, een vakgebied, dat de brug tussen de basisvakken en de kliniek moet slaan. Deze positie staat mijns inziens nog steeds recht overeind en wordt weerspiegeld in mijn profiel als iemand die een huidige fascinatie en expertise in moleculaire celbiologie combineert met een klinische achtergrond uit het begin van zijn carrière. Het overzicht tussen beide zich meer en meer van elkaar verwijderende polen van basis en kliniek wordt het beste gewaarborgd bij de patholoog. In verschillende omringende landen ziet men daarom "Instituten voor Pathologie en Experimentele Geneeskunde" ontstaan. Ook in de Nederlandse context zou dat niet misstaan, ben ik van mening.

Een tweede reden voor een verbinding is de specifieke inbreng van de patholoog in het moderne moleculair celbiologische onderzoek. Voor een idee over de mogelijke functie van een onbekend eiwit, is het zeer belangrijk te weten in welke cellen, in welke compartimenten van een cel en in welke weefsel patronen het eiwit voorkomt. Het is de morfologische achtergrond van de patholoog die hem of haar in staat stelt, dergelijke informatie beter in te schatten en op grond daarvan de verdere richting van het onderzoek naar dit eiwit te bepalen, dan enig andere onderzoeker. Even terug in de context van mijn thematiek: morfologische aspecten, vorm, kunnen doorslaggevend zijn bij het bepalen van de functie, inhoud.

Een - niet onbelangrijk - laatste gegeven is de aanwezigheid van materiaal op de pathologie, dat de biotechnoloog voor zijn onderzoek nodig heeft.

De spectaculaire ontwikkelingen, die door de komst van de medisch biotechnoloog collega Hoogenboom in het oncologisch onderzoek op de afdeling pathologie te weeg zijn gebracht,

hebben de vruchtbare combinatie van pathologie en biotechnologie in Maastricht duidelijk aangegeven.

Ik vermeldde reeds de bijdrage aan de Duitse onderzoeksgroep met betrekking tot het APC functieonderzoek. De door collega Hoogenboom ingebrachte nieuwe technologie stelde ons in staat oude vraagstellingen met een nieuw arsenaal te lijf te gaan, maar opende ook de mogelijkheid andere richtingen in het onderzoek van dikke darmkanker te exploreren. Zo zijn we enerzijds met frisse moed opnieuw op jacht gegaan naar eiwitten, die alleen op dikke darmkankercellen voorkomen en benut kunnen worden als postbus voor het afleveren van stoffen die de ziekte kunnen diagnostiseren en behandelen en hebben we inderdaad enkele veelbelovende kandidaten hiervoor gevonden<sup>(13)</sup>. Ook zijn antistoffen tegen reeds bekende eiwitten, die op dikke darmkanker voorkomen in nieuwe menselijke vorm gemaakt, zodat ze beter voor de kliniek gebruikt kunnen worden<sup>(14, 15)</sup>. Anderzijds heeft het onderzoek ons in staat gesteld een beter inzicht te verkrijgen in de afweer, die bij een persoon met dikke darmkanker tijdens het ziekteproces wordt opgebouwd, zodat we verder kunnen werken aan het ontwikkelen van een vaccin, waarmee we in de toekomst dikke darmkanker kunnen voorkomen<sup>(16)</sup>.

Biotechnologie en bedrijfsleven zijn uiteraard nauw verweven. Met mijn volledige instemming en steun is enkele jaren geleden vanuit de biotechnologische groep een bedrijf opgericht. Het combineren van academische en bedrijfsmatige activiteiten is een gegeven, dat in vele landen, waaronder Nederland, gevoelig ligt. In de Angelsaksische landen zijn de ontwikkelingen daaromtrent een stuk verder, maar ook daar is - getuige redactionele commentaren in Nature<sup>(17)</sup> en Science<sup>(18)</sup> enkele weken geleden - nog steeds discussie over dit onderwerp gaande. De ins en outs zijn dan ook complex. De duidelijke voordelen enerzijds - om maar een paar te noemen: de mogelijkheid tot vergroten van de totale onderzoeksgroep

en daarmee de intellectuele input, het kunnen investeren in meer en duurdere apparatuur en het verkrijgen van toegang tot niet voor het publiek beschikbare databestanden - zijn legio en de synergie, die daaruit naar voren komt, zal in het oog springen.

Aanzienlijke bezwaren anderzijds zijn de potentiële, financiële en inhoudelijke verstrengeling van academische en commerciële belangen en het creëren van ongelijkheid in positie en beloning van academische medewerkers. De spanning is hier duidelijk tussen inhoud en vorm. De inhoudelijke voordelen van de synergie, die in een combinatie van academisch en commercieel onderzoek ontstaan, moeten worden afgewogen tegen de vormelijke bezwaren tegen de inrichting daarvan. In principe staan academisch en commercieel onderzoek haaks op elkaar. Volgens de filosofie van von Humboldt dient een academisch onderzoeker kennis te vermeerderen om de kennis per se, geen rekening houdend met de tijd die daarmee gemoeid is of de gevolgen daarvan: de zogenaamde waardenvrije wetenschap. Een commercieel gedreven onderzoeker zal daarentegen zijn onderzoek bij uitstek richten op zaken, waarvan op de korte termijn - en dan ook nog vooral in financiële zin - resultaten zijn te verwachten. Academisch onderzoek is vrij: de resultaten zijn voor iedereen beschikbaar; commercieel onderzoek is beschermd: de voortbrengselen zijn in eerste instantie voor het bedrijf. Dit geeft spanning, uiteraard ook op de werkvloer, waar het onderzoek plaats vindt. Hoewel velen nog aan het idee van von Humboldt vasthouden, vraag ik me af, of dit realistisch is in de zeer materieel ingestelde tijdsgeest van tegenwoordig. In een tijd, waarin een uitspraak van Clinton en Blair over de patenteerbaarheid van het DNA een enorme reactie op de beurs uitlokt, is het toch niet goed voorstelbaar dat een wetenschapper blijft in zijn ivoren toren, zich niet afvragend of hij van zijn toevallige vinding die commercieel aantrekkelijk zou kunnen zijn, profijt kan trekken? Vanuit mijn verantwoordelijkheid destijds was het wellicht gemakkelijk mij op het standpunt te stellen, dat de combinatie academisch - commercieel onderzoek op grond van inhoudelijke overwegingen en aanpassing aan de tijdsgeest gestart en doorgezet

moest worden om vervolgens te bezien in welke vorm dit moest worden gegoten. Vast staat echter dat de discussie over die vorm moet worden aangegaan en veel creativiteit van de bestuurders zal vergen. Dat de inhoudelijke en financiële belangenverstrengeling in principe goed geregeld en gescheiden kunnen worden, heeft een grondig onderzoek door het accountantsbureau KPMG op onze afdeling aan het licht gebracht. De autoriteiten mogen zich hierdoor gesterkt voelen in het vinden van creatieve oplossingen om een goede inbedding van commercieel onderzoek in de academische omgeving op een voor ieder acceptabele wijze te realiseren.

In de universiteitsraad en in het universiteitsblad ContinuUm heb ik mij nogal sceptisch uitgelaten over de nog steeds hooggehouden koppeling van wetenschappelijk onderzoek en wetenschappelijk onderwijs - weer von Humboldt dus. In de praktijk zien we namelijk ontwikkelingen die deze koppeling bedreigen en bemoeilijken. Zo lijkt mij, bijvoorbeeld, het onderbrengen van onderzoek - en nu ook onderwijs - in verschillende instituten voor het traditionele idee van wederzijdse bevruchting van wetenschappelijk onderwijs en onderzoek niet bevorderlijk, zeker omdat er ook een tendens is van de wetenschappelijke staf zich zo veel mogelijk tot één van de twee taakvelden, veelal het onderzoek, te beperken. Ik vind dit een typisch voorbeeld van belemmering van inhoud door vorm en daarom heb ik er me destijds zo sceptisch over uitgelaten. Het zou op inhoudelijke gronden zeer te betreuren zijn, wanneer de koppeling onderwijs - onderzoek zou verslappen.

Ik wil u dit illustreren met een wat uitgebreidere bespreking van één van de vele rollen en functies, die ik in het onderwijs en de organisatie vervulde.

Enige jaren geleden werd ik benoemd tot coördinator van het laatste korte blok in het eerste studiejaar. Het blok bestond nog niet lang. Het was betrekkelijk inderhaast opgezet om te voorzien in een leemte die in het rode draad curriculum bleek te bestaan, namelijk een gebrek

aan confrontatie met de twee als doodsoorzaak belangrijkste ziekten: hart- en vaatziekten en kanker. Bovendien moest het blok de studenten met de grondbeginselen van fundamenteel medisch onderzoek in aanraking brengen. Het blok werd goed gewaardeerd door de studenten, alleen was telkens na afloop de kritiek: wat hebben hart- en vaatziekten nu eigenlijk met kanker te maken? Bij mijn aantreden als coördinator wilde ik iets aan deze kritiek doen en als overkoepelende vertegenwoordiger van een vakgroep, waarin de twee grote onderzoeksgroepen werken aan deze twee aandoeningen, zag ik dit als een uitdaging. Ik werd hierdoor als het ware op twee sporen tegelijk gedwongen: enerzijds me explicieter dan voorheen te bezinnen op de elementaire filosofie achter het gemeenschappelijke en de verbindingen van het onderzoek in de vakgroep, om anderzijds de resultaten hiervan te gebruiken voor het onder één noemer brengen van het onderwijsblok thematiek.

Hart- en vaatziekten en kanker zijn uiterlijk twee geheel verschillende aandoeningen, maar – mits op moleculair niveau bekeken – delen ze veel concepten en technieken in het onderzoek. Ook blijken op moleculair niveau veelal dezelfde moleculen bij de ziektevorming een rol te spelen. Globaal genomen: bij hart- en vaatziekten is er in het algemeen ontsparing van die moleculen en systemen, waarin ze een rol spelen, ten gevolge van externe overbelasting; bij kanker komt dit bij dezelfde moleculen en systemen vaak in eerste instantie door interne beschadiging.

Een dak kan - vertel ik de studenten - op twee manieren gaan lekken: omdat een vallende boom er een gat in maakt (hart- en vaatziekte), of omdat de planken verrot raken (kanker). Dat er in de natuur meestal sprake is van een wisselwerking tussen extrinsieke en intrinsieke factoren, zeker bij het ontstaan van hart- en vaatziekten en kanker, is vanzelfsprekend, maar dat laat het nut van een didactisch uiteenzetten onverlet. Het was met enige aarzeling dat we met de planningsgroep besloten het blok om voorgaande redenen meer moleculaire lading te geven. Het blok zou er immers veel diepgaander en complexer op worden. Anderzijds gaf het



wel het voordeel de studenten in contact te kunnen brengen met denkwijzen en ontwikkelingen in de moleculaire geneeskunde, waarvan ik u het belang reeds schetste. Het is echter gebleken dat het blok niet alleen zeer goed ontvangen is door de studenten, de oorspronkelijke kritiek werd niet meer gehoord en het blok zal, naar verluid, vrijwel integraal in het nieuwe curriculum worden geïncorporeerd <sup>(19)</sup>.

Ik wil aan de hand van de ervaringen met dit blok nog een opmerking plaatsen en er enige bespiegelingen aan wijden.

In probleem gestuurd onderwijs wordt van de studenten verwacht, dat ze zoveel mogelijk kennis zelf vergaren, een zeer goed uitgangspunt. Het begrip "kennisoverdracht" is daarmee zwaar beladen geraakt en vrijwel uit het onderwijskundig vocabulaire verdwenen. Betekent PGO echter dat men de student zo veel mogelijk zijn eigen gang moet laten gaan? Collega van Breda Vriesman gaf in zijn onlangs gehouden afscheidscollege een voortreffelijke uiteenzetting van de redenen, waarom met name de studenten van tegenwoordig niet aan hun lot mogen worden overgelaten <sup>(20)</sup>. Ook ik ben van mening, dat naast inhoud, diepgang van studie door docenten zorgvuldig moet worden bepaald en geregisseerd. Ik zou onderwijskundigen daarom willen suggereren het begrip "kennisoverdracht" te vervangen door "kennissturing". Overigens ben ik van mening dat in het proces van kennissturing, kennisoverdracht nog steeds een bescheiden, maar essentiële rol kan vervullen.

Het geslaagd onder één noemer brengen van twee zo uiterlijk verschillende aandoeningen als hart- en vaatziekten en kanker door de aandoeningen op moleculair niveau te benaderen, heeft bij mij een denkproces versneld, waarvan ik u graag deelgenoot wil maken. Kan het zijn, dat in meer algemene zin een moleculaire benadering in de geneeskunde de verschillende disciplines en richtingen in het medische veld dichterbij elkaar brengt? Zou, met andere woorden, de ontwikkeling van moleculaire geneeskunde een convergerende werking en beweging in de verscheidenheid van medische disciplines te weeg brengen? Mijn vader zou

dit graag zo hebben gezien, maar dat betekent wel dat het door hem destijds geschetste bouwwerk van de pathologie nu echt aan herziening van de fundamenteën toe is.

De arts hanteerde van origine een fenomenologische benadering; dat wil zeggen de redenering was van buiten naar binnen. Uit de uitwendige verschijnselen van de patiënt werd via constructies over wat er binnen in het lichaam aan de hand zou kunnen zijn, een diagnose gesteld en een behandeling toegepast. Dat, zonder de mogelijkheden om te zien wat er binnen echt aan de hand is, bizarre gedachten over aard en ontstaan van ziekte kunnen opkomen is logisch en dat heeft de medische geschiedenis dan ook laten zien. Door de ontwikkelingen in de moderne geneeskunde wordt de arts in staat gesteld, het éénrichtingspatroon in denken van buiten naar binnen te laten samengaan met enige gedachten in de tegenovergestelde richting. Beeldvormend onderzoek is hierbij een eerste stap, maar met behulp daarvan komen we niet verder dan zien wat er binnen - van de buitenkant bekeken - mis is. Analyse van bloed en andere lichaamsvloeistoffen en microscopisch onderzoek van cellen, weefsels en organen brengen ons iets verder in de studie van het binnen. Maar door de ontwikkelingen in het huidige geneeskundig onderzoek wordt een moleculair fundament onder onze inwendige waarnemingen geplaatst en lijken we het eindpunt van het binnen - datgene waar het werkelijk om draait - te kunnen bereiken. Onze kennis over het continuüm van het van buitenaf waarneembare tot het allerkleinste inwendige - en omgekeerd - vertoont nog heel veel gaten. Het leidt echter geen twijfel dat geneeskundig onderzoek in de komende decennia veel van deze gaten zal dichten. En dan kunnen artsen volledig op twee sporen gaan denken. Net zo als de huidige biomedische wetenschappers jo-joen tussen DNA en eiwit, zal de toekomstige medicus jo-joen tussen gegevens van de buiten- en de binnenkant.

Houdt dit een kwalitatieve of kwantitatieve verandering van het medisch denken in? Op deze vraag zou ik thans geen definitief antwoord kunnen geven. Enerzijds lijken de veranderingen, die nu reeds ingezet zijn, alleen maar te worden versterkt en daardoor vooral kwantitatief van

aard te worden. Echter, thans al zijn we zover gevorderd, dat we met onze technische kunde en kennis in staat zijn afwijkingen in het allerkleinste binnen waar te nemen, voordat deze zich naar buiten toe hebben geuit. We weten dus soms meer over het binnen dan over het buiten.

Daarmee is een nieuwe categorie cliënten voor de medische wereld gecreëerd: mensen die nog niet ziek zijn of een verhoogd risico daarvoor dragen.

In een redactioneel commentaar van Nature Medicine werden deze personen als "unpatients" betiteld <sup>(21)</sup>. Deze groep van unpatients zal drastisch toenemen en het lijkt me niet onwaarschijnlijk, dat de benadering daarvan een kwalitatieve omslag in het medisch denken zal veroorzaken. Mijn eerder gereleveerde gechargeerde opmerking aan studenten over hun toekomst heeft vooral daarop betrekking

In mijn oratie heb ik aan de klinische pathologie een ruime passage gewijd. In dit afscheidscollege wil ik het ten aanzien van dit onderwerp bij een korte opmerking laten.

Ik heb reeds eerder aangegeven, dat het creëren van goed gedocumenteerde weefselbanken de basis is, waarop inzicht in de betekenis van gen expressie patronen en profielen kan worden ontwikkeld. Dit geldt voor al het verkregen materiaal, ook dat van obducties. In mijn oratie voorspelde ik zware tijden voor de obductie, verwachtend dat deze, door mij als een typisch publieke zaak gekenschetste activiteit, door bezuinigingen in de gezondheidszorg onder druk zou komen te staan. Hiervan is echter niets gebleken: de obductie maakt weliswaar zware tijden door, maar vooral door toenemende weerstand van het publiek.

Wat is er met de mentaliteit van de 21<sup>ste</sup> eeuwse mens aan het gebeuren, dat deze terugvalt op een welhaast middeleeuwse attitude op het punt van gevoeligheden voor het omgaan met organen en weefsels? Dit lijkt me interessant voor onderzoek door medische sociologen;

noodzakelijk ook, om te pogen deze wezenlijke bedreiging voor verdere progressie in het geneeskundig onderzoek te keren.

Eén taakveld liet ik in mijn oratie geheel onaangeroerd: het management. Dit taakveld is van toenemend belang geworden. Tekenend hiervoor is de ruime passage met aanbevelingen hieromtrent gedaan door collega Daemen in zijn oratie drie jaar geleden<sup>(22)</sup>. Ik realiseer mij thans, als sterk op de inhoud geconcentreerd mens, me onvoldoende rekenschap te hebben gegeven van de vorm, waarin en waarmee mijn visie met behulp van de medewerkers in de grotere context van een complexe organisatie kon worden gerealiseerd.

Inhoud en Vorm. Vorm en Inhoud. Ik hoop u te hebben laten zien dat deze begrippen een grote rol in mijn carrière tot dusver hebben gespeeld. Uiteraard heb ik bij het voorbereiden van dit college Aristoteles er nog eens op nageslagen. Had ik hem maar beter gelezen destijds! Aristoteles gebruikt het volgende beeld om het onderscheid en de relatie tussen vorm en inhoud duidelijk te maken. Een stuk marmer - de inhoud - is op zich zelf niets. Pas wanneer een beeldhouwer er een beeld heeft uitgekapt, is er iets ontstaan. Zo bezien lijkt het zelfs alsof Aristoteles meer waarde hecht aan de vorm dan aan de inhoud. Werken we het beeld echter nog wat verder uit. Als de beeldhouwer in kwestie Michelangelo was geweest, die er een David, Moses of Pietà uit had gecreëerd, dan is de reactie: "wat een prachtig beeld, oh, is het van marmer? nou, dat doet er voor mij niet toe, in hout of beton was het even mooi geweest". De vorm doet de inhoud verdwijnen. Als de kunstenaar daarentegen iemand van middelmatig allooi was geweest, die er iets van wilde maken naar de smaak van het gemiddelde publiek, zou de reactie hebben kunnen zijn: "ja, een klomp marmer, maar ik zie er verder weinig in". De vorm komt niet door de inhoud heen. Harry Mulisch laat de hoofdpersoon in zijn recent verschenen roman "Siegfried" beweren: in de kunst is de vorm de

eigenlijke inhoud. Dit lijkt me bij verder doordenken zo'n typisch Mulisch-achtige dubbelzinnige uitspraak, die in feite een cirkelredenering inhoudt. Met deze bewering vervalt namelijk het onderscheid tussen vorm en inhoud, zodat Aristoteles weer opnieuw kan beginnen.

Ik ben - mede via de weg van schade en schande - tot de vaststelling gekomen, dat vorm en inhoud een dualiteit is, waarbij - naar gelang de situatie - nu eens de een, dan weer de ander overheerst.

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,

"A bit sadder, but a bit wiser, hopefully", zal ik Maastricht na 23 jaar verlaten en aan het einde van mijn uiteenzettingen gekomen, wil ik de gelegenheid te baat nemen enkele personen te vermelden en te bedanken uit de velen, met wie ik in deze lange periode heb samengewerkt. Gezien het tussentijdse karakter van deze evaluatie voor mijzelf, noem ik geen uitgebreide galerij van allen die voor mijn carrière van betekenis waren.

Het College van Bestuur van de Universiteit Maastricht en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Maastricht dank ik voor het vertrouwen dat zij gedurende ruim één decennium in mij hebben gesteld.

Collega Daemen, beste Mat, we kennen elkaar al vanuit de tijd, dat jij als student in Maastricht rondliep. We voelden ons tot elkaar aangetrokken, onze paden hebben elkaar talloze keren gekruist. Uiteindelijk ben je mede door mijn inzet mijn directe kompaan geworden. We vormden een perfect koppel, dat samen de juiste balans wist te vinden tussen emotionele en rationele inbreng. Van je managementkwaliteiten heb ik kunnen profiteren, maar ook veel kunnen leren. Het stemt tot grote voldoening dat wij in goede harmonie uiteengaan na een roerige periode. Onze paden zullen zich allicht nog eens kruisen.

Mijn collegae en medewerkers op de afdeling ben ik zeer dankbaar voor hun steun. Drie personen wil ik hier apart benoemen.

Collega Vermeulen, beste Ton, meer dan twintig jaar hebben we wel en wee op de afdeling gedeeld en ondanks onze op een aantal punten wezenlijk verschillend karakters, zijn we altijd solidair gebleven en hebben we elkaar in onze verschillende hoedanigheden gerespecteerd.

Collega de Bruïne, beste Adriaan, je bent altijd een willig klankbord voor al mijn plannen, gevoelens en twijfels geweest. Ik heb je tijdens jouw promotie als het warm kloppend hart van de afdeling gekenschetst en ik hoop voor mijn opvolger dat dit hart nog enige tijd in Maastricht mag doorkloppen. Onze vriendschappelijke betrekkingen zullen met mijn vertrek uit Maastricht zeker niet worden beëindigd.

Collega Hoogenboom, beste Hennie, het is uit wat ik vanmiddag gezegd heb, duidelijk, dat jouw komst naar Maastricht voor ons oncologisch onderzoek een buitengewone impact heeft gehad. We hebben het vanaf onze eerste kennismaking goed kunnen vinden en houden nu de herinnering over aan zes fantastische jaren, waarin de afdeling floreerde door vele via jou geworven projecten met de daaraan verbonden aanstelling van talrijke vaak buitenlandse medewerkers en de internationale contacten op hoog niveau, die je activiteiten meebrachten. De talloze mensen met wie ik in de loop der jaren heb samengewerkt in het onderzoek, het onderwijs en de kliniek buiten de afdeling, kan ik uiteraard niet allen persoonlijk vermelden. Van elke groep kies ik er één uit, in wie ik allen bedank.

Voor het onderwijs is dit Bert Kolle. Beste Bert, ik dank in jou allen, met wie ik in de onderwijsorganisatie te maken heb gehad, niet alleen omdat jij het continue element vertegenwoordigt in de organisatie, maar ook omdat tijdens onze samenwerking bleek, dat wij een grote interesse voor muziek - en dan ook nog grotendeels hetzelfde soort muziek - delen. Ook in het onderzoek heb ik met vele, zeer gewaardeerde mensen kunnen samenwerken.

Collega van den Brandt, beste Piet, je bent al gememoreerd in dit college en ik heb daarbij je visie geprezen. Ik hoop en verwacht dat ons gezamenlijk geschapen zwaartepunt - moleculaire epidemiologie - onder jouw deskundige en integere leiding zal groeien en bloeien. Ik wens daarbij collega de Goeij, beste Ton, alle sterkte en succes.

De collegae in het ziekenhuis en het management wil ik danken in de persoon van collega van Dieijen. Beste Marja, mijn sceptische opmerkingen over het management zullen je niet onverwacht overkomen. Desondanks ben jij als hoofd van de Eenheid in staat geweest een persoonlijk element in de verhoudingen overeind te laten. Je bent er mede aanleiding toe, dat ik hier vanmiddag sta.

De collegae van het faculteitsbestuur en de faculteitsraden - soms al heel ver terug in de tijd - en de universiteitsraad hebben mij gestimuleerd van tijd tot tijd mijn beperkte horizon los te laten om op een breder spoor te komen.

Ook neem ik afscheid van Maastricht en vele vrienden en kennissen die ik opdeed in de St. Janskerk, de besturen van de Stichting Intro, de Studenten Ekklesia en de Camera Musica Mosana. Ik ben ervan overtuigd, dat jullie meer voor mij hebben betekend dan ik voor jullie, opgenomen als ik meestal verkeerde in mijn werk.

Het thuisfront tenslotte. Lieve Mint, je liefdevolle opvang en begeleiding, gecombineerd met, waar nodig, kritische, objectieve afstand, heeft ervoor gezorgd, dat je mij met vaste, maar zachte hand op een weg uit de afgelopen periode naar een nieuwe toekomst hebt geleid.

Mijn familie, moeder en kinderen met aanhang hebben ons daarbij ook ter zijde gestaan. Mamma, Aline en Pieter, Joop en Simone, Bunno en Wietske, ook jullie bedankt.

Ik heb gezegd.

## Bibliografie

1. Arends JW. Groei en Ontwikkeling in Pathologie. Oratie 20 mei 1988
2. Arends A. Pathologie en Gespecialiseerde Kennis. Oratie 7 december 1957
3. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767, 1990
4. Moerkerk P, Arends JW, Driel M van, Bruïne A de, Goeij A de, Kate J ten. Type and number of Ki-ras point mutations relate to stage of human colorectal cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3376-3378
5. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170
6. Korinck V, Baker N, Morin PJ, Wichen van D, Weger de R, Vogelstein B, Clevers H. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tc1 complex in APC-/- colon carcinoma. *Science* 1997; 275: 1784-1787
7. Rosin-Arbesfeld R, Townsley F, Blenz M. The APC tumour suppressor has a nuclear export function. *Nature* 2000; 406: 1009-1012
8. Juwana JP, Henderikx P, Mischo A, Wadle A, Fadle N, Gerlach K, Arends JW, Hoogenboom H, Pfreundschuh M, Renner C. EB/RP gene family encodes tubulin binding proteins. *Int J Cancer* 1999; 81: 275-284
9. Arends JW. Molecular interactions in the Vogelstein model of colorectal carcinoma. *J Path* 2000; 190: 412-416
10. Brandt P van den, Bausch-Goldbohm S. Diet and Cancer in the Netherlands. Proefschrift 28 januari 1993
11. Poncin J, Mulkens J, Arends JW, Goeij de A. Optimizing the APC gene mutation analysis in archival colorectal tumor tissue. *Mol Diagn Pathol* 1999; 8: 11-19



12. The SNP Consortium, SNP mappers confront reality and find it daunting. *Science* 2000; 287: 1898-1899
13. Roovers RC, Linden van der E, Bruïne de AP, Arends JW, Hoogenboom HR. Identification of colon tumour-associated antigens by phage antibody selections on primary colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*, in press
14. Roovers RC, Henderikx P, Helfrich W, van der Linden E, Reurs A, de Bruïne AP, Arends JW, Leij L de, Hoogenboom HR. High-affinity recombinant phage antibodies to the pan-carcinoma marker epithelial glycoprotein-2 for tumour targeting. *Br J Cancer* 1998; 78: 1407-1416
15. Henderikx P, Kandilogiannaki M, Petrarca C, Mensdorff von-Pouilly S, Hilgers JH, Krambovitis E, Arends JW, Hoogenboom HR. Human single-chain Fv antibodies to MUC1 core peptide selected from phage display libraries recognize unique epitopes and predominantly bind adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 4324-4332
16. Roovers RC, Linden van der E, Zijlema H, de Bruïne A, Arends JW, Hoogenboom HR. Evidence for a bias towards intracellular antigens in the local humoral anti-tumour immune response of a colorectal cancer patient revealed by phage display. *Int. J Cancer*, in press
17. Is the University-industrial complex out of control? *Nature* 2001; 409: 119
18. University-Industry Partnership. *Science* 2001; 291: 553
19. Blokboek 1.7 jaargang 1999-2000
20. Breda Vriesman P van. Wat je niet kent, kun je niet zien. Afscheidsrede 31 maart 2000
21. The advent of the "unpatients". *Nature Med* 1996; 2: 622
22. Daemen M.J.A.P. Moleculaire Regulatie van Hart en Vaten. Oratie 20 maart 1998